

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

and treatment of rheumatoid arthritis, asthma, allergic rhinitis, and related diseases. Thus, the title compd. (II; R1 = C6H4CH2, Y2-Y1 = C6H4CO, B = S), which was prepd. by 13 step reactions, showed IC50 of 7.2 .mu.M cPLA2 inhibitory activity.
=> d 17 bib ab gi 1

L7 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 1998 DERWENT INFORMATION LTD
AN 91-232741 [32] WPIDS
DNC C91-101111
TI Carboxylic acid derivs. useful antibiotics against pathogenic germs
- are 3-pyrrolidinyl-thio-aza bi cyclo 3.2.0 hepto-2-ene-2-carboxylic acid derivs..
DC B02
PA (FUJI) FUJISAWA PHARM CO LTD
CYC 1
PI JP 03115285 A 910516 (9132)* <--
ADT JP 03115285 A JP 90-252318 900920
PRAI GB 89-21635 890925
AB JP03115285 A* UPAB: 930928

New pharmaceutical cpds. are 3-pyrrolidinylthio-1-azabicyclo 3.2.0 hepto-2-ene-2-carboxylic acids of formula (I) and their pharmaceutically permissible salts. In (I) (R1 = opt. protected carboxyl; R2 = opt. protected hydroxy(lower)alkyl; R3 = lower alkyl; R4 = lower alkyl imidazolyl, pyridyl, or lower alkyl pyrrolidinyl; R5 = H or imino-protecting gp.; A = lower alkylene).

In a new prepn. of the cpds. (I) and their salts, a cpd. of formula (II) or its oxo-reactive deriv. or their salt is made to react with a cpd. of formula (III) or its salt to yield a cpd. of formula (I) or its salt; a cpd. of formula (IV) or its salt is subjected to elimination reaction of the carboxy-protecting gp. of R1a to obtain a cpd. of formula (V) or its salt; a cpd. of formula (VI) or its salt is subjected to elimination reaction of the imino-protecting gp. of R5a to obtain a cpd. of formula (VII); a cpd. of formula (VIII) or its salt is subjected to elimination reaction of the hydroxy-protecting gp. of R2a to obtain a cpd. of formula (IX) or its salt; or a cpd. of formula (X) or its salt is made to react with a cpd. of formula (XI) to obtain a cpd. of formula (XII) or its salt. In the formulae (R5a = imino-protecting gp.; R2a = protected hydroxy(lower)alkyl; R2b = hydroxy(lower)alkyl; R1a = 1-(lower)alkyl imidazolyl, pyridyl, or 1-(lower)alkyl pyrrolidinyl; R6 = lower alkyl; X = acid residue; R4b = 1,3-di(lower)alkyl imizazolio, 1-(lower)alkyl pyridinio, or 1,1-di(lower)alkyl pyrrolidinio). A new antibacterial agent contains a cpd(s). (I) or its pharmaceutically permissible salt(s).

USE/ADVANTAGE - The cpds. are highly effective against a variety of pathogenic germs. (Provisional Basic previously advised in week 9126)
0/0

=> d bib ab gi 1

L8 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 1998 DERWENT INFORMATION LTD
AN 93-041766 [05] WPIDS
DNC C93-019011
TI 2-heterocyclyl thio 1-methyl carba penem-3-carboxylic acids prodn. -

⑫ 公開特許公報(A) 平3-115285

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月16日

C 07 D 477/00
A 61 K 31/40

ADZ

7475-4C
7019-4C

C 07 D 487/04 1 3 4

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全24頁)

⑮ 発明の名称 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-
2-エン-2-カルボン酸誘導体

⑯ 特 願 平2-252318

⑰ 出 願 平2(1990)9月20日

優先権主張

⑱ 1989年9月25日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8921635.2

㉑ 発 明 者 村 田 正 好 大阪府豊能郡豊能町東ときわ台7-7-17
 ㉒ 発 明 者 津 々 美 秀 雄 大阪府豊中市夕日丘2-16-3-301
 ㉓ 発 明 者 松 田 啓 二 大阪府高槻市古曽部町3-14-18
 ㉔ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 ㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 高

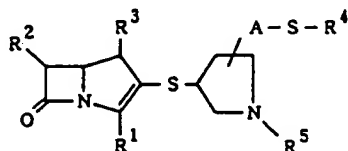
明 細 書

1. 発明の名称

3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.
2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導
体

2. 特許請求の範囲

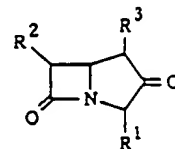
1) 式:



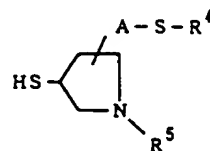
[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、 R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、 R^3 は低級アルキル基、 R^4 は低級アルキルイミダゾリル基、ピリジル基または低級アルキルピロリジニル基、 R^5 は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルキレン基を意味する]で示され

る化合物または医薬として許容されるその塩類。

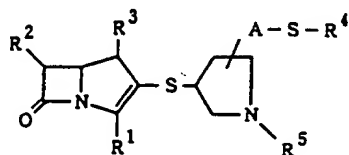
2) (a) 式:



[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、 R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、 R^3 は低級アルキル基を意味する]で示される化合物またはオキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩類を、式:

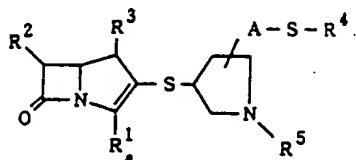


(式中、 R^4 は低級アルキル基、ピロリル基、ピリジル基または低級アルキルピロリジニル基、 R^5 は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルキレン基を意味する)で示される化合物またはその塩類と反応させて、式:

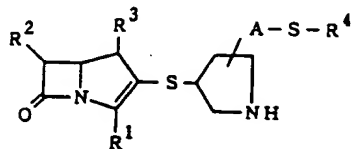


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得るか; または

(b) 式:

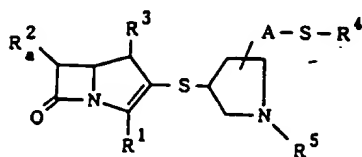


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^5 はイミノ保護基を意味する)で示される化合物またはその塩類を R^5 のイミノ保護基の脱離反応に付して、式:

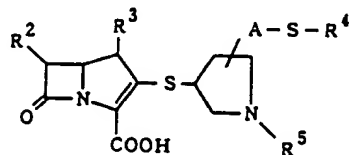


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびAはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得るか; または

(d) 式:

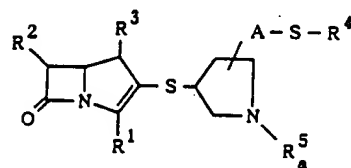


(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^1 は保護されたカルボキシ基を意味する)で示される化合物またはその塩類を R^1 のカルボキシ保護基の脱離反応に付して、式:

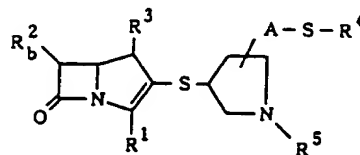


(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得るか; または

(c) 式:



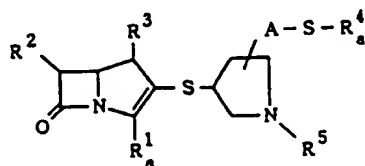
[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^2 は保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]で示される化合物またはその塩類を R^2 のヒドロキシ保護基の脱離反応に付して、式:



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]で示される化合物またはその塩類を得るか; または

(以下余白)

(e) 式:



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^4 は 1-(低級)アルキルイミダゾリル基、ピリジル基または 1-(低級)アルキルピロリジニル基を意味する] で示される化合物またはその塩類を、式:

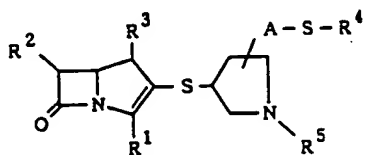


(式中、 R^6 は低級アルキル基を意味し、 X は酸残基を意味する) で示される化合物と反応させて、式:

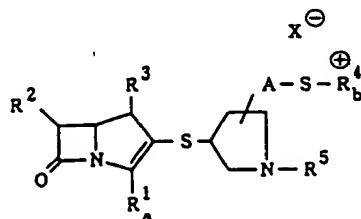
(以下余白)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および A はそれぞれ前と同じ意味) で示される化合物またはその塩類の製造法。

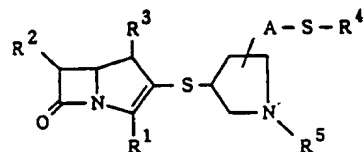
3) 式:



[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、 R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、 R^3 は低級アルキル基、 R^4 は低級アルキルイミダゾリル基、ピリジル基または低級アルキルピロリジニル基、 R^5 は水素またはイミノ保護基、 A は低級アルキレン基を意味する]
で示される化合物またはその医薬として許容される塩類を有効成分として含有する抗菌剤。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 A および X は前と同じ意味であり、 R^4 は 1,3-ジ(低級)アルキルイミダゾリオ基、1-(低級)アルキルピリジニオ基または 1,1-ジ(低級)アルキルピロリジニオ基を意味する] で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする、式:



2. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

この発明は新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類に関する。

さらに詳細には、この発明は抗菌作用を有する新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類、その製造法、それを含有する医薬組成物に関する。

「発明が解決しようとする課題」

すなわちこの発明の一つの目的は、多くの病原菌に対して非常に有効であり、抗菌剤として有用な新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類を提供することである。

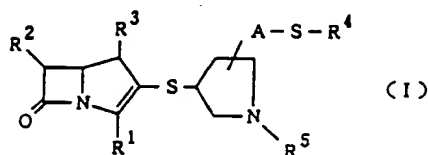
この発明のもう一つの目的は、新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト

-2-エン-2-カルボン酸誘導体およびその塩類の製造法を提供することである。

この発明のさらにもう一つの目的は、有効成分として前記3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類を含有する抗菌剤を提供することである。

「課題を解決するための手段」

目的とする3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体は新規であり、下記一般式で示すことができる。



[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、 R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル

有機酸付加塩のような酸との塩；例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性または酸性アミノ酸との塩；分子間または分子内第四級塩等が挙げられる。

前記分子間第四級塩は化合物(I)の R^4 が、例えば1-(低級)アルキルイミダゾリル基、ピリジル基、1-(低級)アルキルピロリジニル基等のように第三級窒素原子を含む場合に形成することができ、好適な分子間第四級塩としては例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリオ・沃化物、1,3-ジメチル-2-イミダゾリオ・塩化物、3-エチル-1-メチル-2-イミダゾリオ・沃化物等の1,3-ジ(低級)アルキルイミダゾリオ・ハロゲン化物、例えば1-メチル-3-ピリジニオ・沃化物、1-メチル-3-ピリジニオ・塩化物、1-エチル-3-ピリジニオ・沃化物等の1-(低級)アルキルピリジニオ・ハロゲン化物、例えば1,1-ジメチル-3-ピロリジニオ・沃化物、1,1-ジメチル-3-ピロリジニオ・塩化物、1-エチル-1-メチル-3-ピロリ

ジニオまたは保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、 R^3 は低級アルキル基、 R^4 は低級アルキルイミダゾリル基、ピリジル基または低級アルキルピロリジニル基、 R^5 は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルキレン基を意味する]および医薬として許容されるその塩類。

目的化合物(I)の好適な医薬として許容される塩類は常用の無毒性塩類であり、無機塩基塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、その例として、例えばトリエタールアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩のような塩基との塩；例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸付加塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の

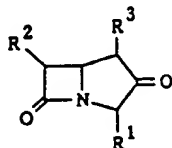
ジニオ・沃化物等の1,1-ジ(低級)アルキルピロリジニオ・ハロゲン化物等が挙げられる。

前記分子内第四級塩は化合物(I)の R^4 が、例えば1-(低級)アルキルイミダゾリル基、ピリジル基、1-(低級)アルキルピロリジニル基等のように第三級窒素原子を含みかつ R^1 がカルボキシ基である場合に形成することができ、好適な分子内第四級塩としては例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリオカルボキシレート、3-エチル-1-メチル-2-イミダゾリオカルボキシレート等の1,3-ジ(低級)アルキルイミダゾリオカルボキシレート、例えば1-メチル-3-ピリジニオカルボキシレート、1-エチル-3-ピリジニオカルボキシレート等の1-(低級)アルキルピリジニオカルボキシレート、例えば1,1-ジメチル-3-ピロリジニオカルボキシレート、1-エチル-1-メチル-3-ピロリジニオカルボキシレート等の1,1-ジ(低級)アルキルピロリジニオカルボキシレート等が挙げられる。

目的化合物(I)および後記中間化合物においては、不斉炭素原子に基づく光学異性体のような立体異性体対1個以上が存在することがあり、そのような異性体もこの発明の範囲内に包含されるものとする。

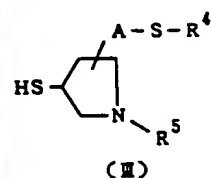
この発明の目的化合物(I)または医薬として許容されるその塩類は、下記反応式で説明される製造法によって製造することができる。

製造法 1



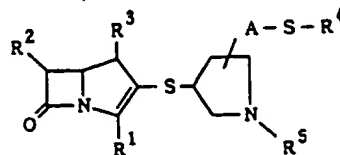
(II)

またはオキシ基における
その反応性誘導体または
その塩類



(III)

またはその塩類

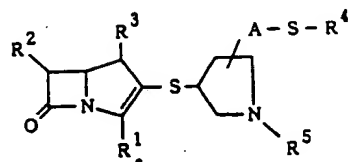


(I)

またはその塩類

(以下余白)

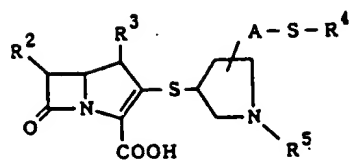
製造法 2



(I-a)

またはその塩類

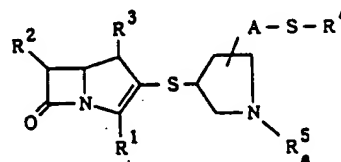
R^1 のカルボキシ保護
基の脱離反応



(I-b)

またはその塩類

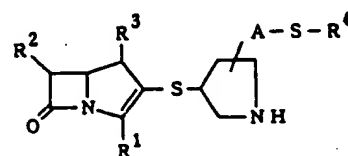
製造法 3



(I-c)

またはその塩類

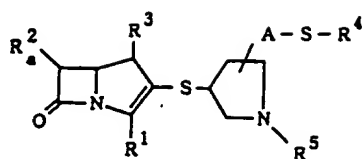
R^5 のイミノ保護
基の脱離反応



(I-d)

またはその塩類

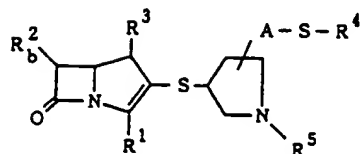
製造法 4



(I-e)

またはその塩類

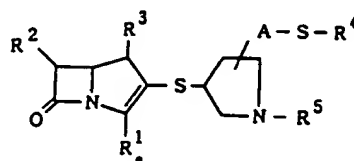
R_a^2 のヒドロキシ保護
基の脱離反応



(I-f)

またはその塩類

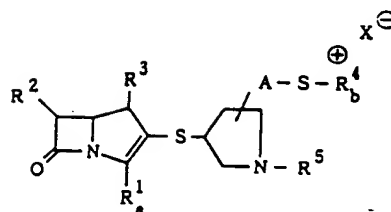
製造法 5



(I-g)

またはその塩類

R_b^6-X ,
(N)



(I-h)

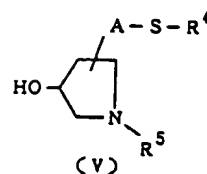
またはその塩類

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および A はそれぞれ前と同じ意味であり、 R_a^1 は保護されたカルボキシ基、 R_a^2 は保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、 R_b^2 はヒドロキシ（低級）アルキル基、 R_a^4 は 1-（低級）アルキルイミダゾリル基、ピリジル基または 1-（低級）アルキルピロリジニル基、 R_b^4 は 1,3-ジ（低級）アルキルイミダゾリオ基、1-（低級）アルキルピロリジニオ基または 1,1-ジ（低級）アルキルピロリジニオ基、 R_a^5 はイミノ保護基、 R^6 は低級アルキル基、X は酸残基を意味する]

製造法 1 で使用する化合物 (III) は新規であり、例えば下記方法または常法により製造することができる。

(以下余白)

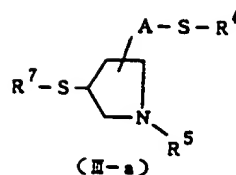
方法 A



(V)

またはヒドロキシ基におけるその
反応性誘導体またはその塩類

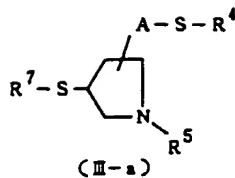
R^7-SH
(VI)
またはその塩類



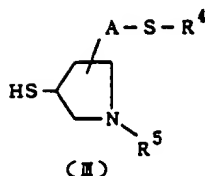
(III-a)

またはその塩類

方法 B



またはその塩類

メルカプト保護基
の脱離反応

またはその塩類

ルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-(または2-)アセトキシエチルエステル、1-(または2-または3-)アセトキシプロピルエステル、1-(または2-または3-または4-)アセトキシブチルエステル、1-(または2-)プロピオニルオキシエチルエステル、1-(または2-または3-)プロピオニルオキシプロピルエステル、1-(または2-)ブチルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソブチルオキシエチルエステル、1-(または2-)ピバロイルオキシエチルエステル、1-(または2-)ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1-(または2-)ペンタノイルオキシエチルエステル等の低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル、例えば2-メシルエチルエステル等の低級アルカンシルホニル(低級)アルキルエステル、

(式中、 R^4 、 R^5 およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 R^7 はメルカプト保護基を意味する)

この明細の記載において、この発明の範囲内に包含される様々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1ないし6個を意味するものとする。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、下記のようなエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の、低級アルキルエステル；適当な置換基少なくとも1個を有している低級アルキルエステル、その例として、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、バレリ

例えば2-ヨウドエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル、例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-(または2-)メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(または2-)エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル等の低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル、フタリジリデン(低級)アルキルエステル、または例えば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル等の(5-低級アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イ

ル)(低級)アルキルエステル等;例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル;例えばエチルエステル、プロピルエステル等の低級アルキニルエステル;例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリアルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等のハロゲンまたは低級アルコキシ基を有していてもよいモノ-またはジ-またはトリフェニル(低級)アルキルエステルのような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル;例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メチルエステル、クメニルエステル等の適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル;フクリジルエステル等のような

好適な「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、後記イミノ保護基の説明で述べるもの;例えばベンジル、ベンズヒドリル、トリアル等のモノ-またはジ-またはトリフェニル(低級)アルキル基等のようなアル(低級)アルキル基;例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル等のトリ(低級)アルキルシリル基、例えばトリフェニルシリル等のトリアリールシリル基、例えばトリベンジルシリル等のトリアル(低級)アルキルシリル基等のようなトリ置換シリル基等のような常用のヒドロキシ保護基によってヒドロキシ基が保護された前記ヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する。

このような意味における「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」のさらに好ましい例としては、[フェニル(またはニトロフェニル)($C_1 - C_4$)アルコキシ]カルボニルオキシ

ものが挙げられる。

このような意味における保護されたカルボキシ基のさらに好ましい例としては、 $C_2 - C_4$ アルケニルオキシカルボニル基およびフェニル(またはニトロフェニル)($C_1 - C_4$)アルコキシカルボニル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはアリルオキシカルボニル基および4-ニトロベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。

好適な「ヒドロキシ(低級)アルキル基」としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)エチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル等のようなヒドロキシ基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としてはヒドロキシ($C_1 - C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては R^2 の1-ヒドロキシエチル基および R^7 の2-ヒドロキシエチル基が挙げられる。

($C_1 - C_4$)アルキル基、($C_2 - C_4$)アルケニルオキシカルボニルオキシ($C_1 - C_4$)アルキル基および[トリ($C_1 - C_4$)アルキルシリル]オキシ($C_1 - C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル基および1-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)エチル基が挙げられる。

好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられ、さらに好ましいものとしては $C_1 - C_4$ アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはメチル基が挙げられる。

好適な「酸残基」としてはアジド、例えば塩素、臭素、フッ素または沃素のようなハロゲン等のような無機酸残基、例えばベンゼンスルホンオキシ、トシルオキシ、メタンスルホンオキシ等のアシルオキシ基等のような有機酸残基等が挙

げられ、それらの中でさらに好ましい例としてはハロゲンが挙げられ、最も好ましいものとしては沃素が挙げられる。

好適な「低級アルキルイミダゾリル基」とは、前に例示した低級アルキル基によって置換されたイミダゾリル基を意味し、例えば1-メチルイミダゾール-2-イル、1-エチルイミダゾール-2-イル等の1-(低級)アルキルイミダゾール-2-イル基等のような1-(低級)アルキルイミダゾリル基が挙げられる。

好適な「ピリジル基」としては3-ピリジル基等が挙げられる。

好適な「低級アルキルピロリジニル基」とは、前に例示した低級アルキル基によって置換されたピロリジニル基を意味し、例えば1-メチルピロリジン-3-イル、1-エチルピロリジン-3-イル等の1-(低級)アルキルピロリジン-3-イル基等のような1-(低級)アルキルピロリジニル基が挙げられる。

好適な「イミノ保護基」としては、カルボン酸、炭酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導されたカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、複素環アシル基および芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和非環式または環式アシル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基のようなアルカノイル基、例えばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等の低級アルキルスルホニル基のようなアルキルスルホニル基、カルバモイル基、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のN-アルキルカルバモイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、

好適な「1-(低級)アルキルイミダゾリル基」および「1-(低級)アルキルピロリジニル基」はそれぞれ上に例示した「低級アルキルイミダゾニル基」および「低級アルキルピロリジニル基」と同じである。

好適な「1,3-ジ(低級)アルキルイミダゾリオ基」としては、例えば1,3-ジメチル-2-イミダゾリオ、3-エチル-1-メチル-2-イミダゾリオ等の1,3-ジ(低級)アルキル-2-イミダゾリオ基が挙げられる。

好適な「1-(低級)アルキルピリジニオ基」としては、例えば1-メチル-3-ピリジニオ、1-エチル-3-ピリジニオ等の1-(低級)アルキル-3-ピリジニオ基が挙げられる。

好適な「1,1-ジ(低級)アルキルピロリジニオ基」としては、例えば1,1-ジメチル-3-ピロリジニオ、1-エチル-1-メチルピロリジニオ等の1,1-ジ(低級)アルキル-3-ピロリジニオ基が挙げられる。

ル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基、例えばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等の低級アルケニルオキシカルボニル基のようなアルケニルオキシカルボニル基、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル等の低級アルケノイル基のようなアルケノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等のシクロ(低級)アルカンカルボニル基のようなシクロアルカンカルボニル基等がその例として挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のフェニル(低級)アルコキシカルボニル基等のようなアル(低級)アルコキシカルボニル基が挙げられる。

これらのアシル基はさらにニトロ基等のような適当な置換基1個以上で置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシル基とし

ては、例えばニトロベンキシカルボニル等のニトロフェニル(低級)アルコキシカルボニル基等のようなニトロアル(低級)アルコキシカルボニル基が挙げられる。

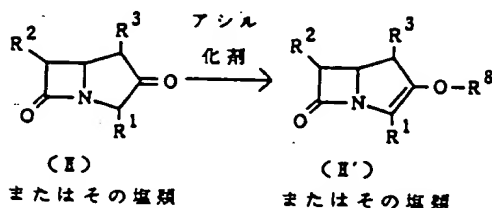
このような意味における「イミノ保護基」の好ましい例としてはアルケニルオキシカルボニル基およびフェニル(またはニトロフェニル)(低級)アルコキシカルボニル基、さらに好ましいものとしては($C_2 - C_4$)アルケニルオキシカルボニル基およびフェニル(またはニトロフェニル)($C_1 - C_4$)アルコキシカルボニル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはアリルオキシカルボニル基および4-ニトロベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレン等のような直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としては $C_1 - C_4$ アルキ

る。

化合物(Ⅲ)の好適な塩類としては、化合物(Ⅰ)について挙げたような酸との塩類が挙げられる。

化合物(Ⅱ)のオキシ基における反応性誘導体は下記式(Ⅱ')で示すことができ、この誘導体はこの反応に使用して好ましいものであり、化合物(Ⅱ)またはその塩類をアシル化剤と反応させることにより製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^8 はイミノ保護基について例示したようなアシル基、およびさらに、例えば、下記有機リン酸から誘導されたO、O-置換ホスホノ基を意味する)。

レン基が挙げられ、最も好ましいものとしてはメチレン基が挙げられる。

好適な「メルカプト保護基」としては、前記アシル基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ-またはジ-またはトリフェニル(低級)アルキル基のようなアル(低級)アルキル基等が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としては $C_1 - C_4$ アルカノイル基、アロイル基およびトリフェニル($C_1 - C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはアセチル基が挙げられる。

この発明の目的化合物(Ⅰ)の製造法を以下詳細に説明する。

(1) 製造法 1

化合物(Ⅰ)またはその塩類は、化合物(Ⅱ)またはオキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩類を化合物(Ⅲ)またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ)の好適な塩類としては、化合物(Ⅰ)について挙げたような塩基との塩類が挙げられ

好適なアシル化剤としては化合物(Ⅱ)に前記アシル基を導入し得る常用のものが挙げられ、好ましいアシル化剤としては有機スルホン酸または有機リン酸、または酸ハロゲン化物、酸無水物等のようなその反応性誘導体、例えば塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化p-ニトロベンゼンスルホニル、塩化p-プロモベンゼンスルホニル等のアレーンスルホニルハロゲン化物、例えば無水ベンゼンスルホン酸、無水p-トルエンスルホン酸、無水p-ニトロベンゼンスルホン酸等のアレーンスルホン酸無水物、例えば塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル等のさらに別のハロゲンを有していてもよい低級アルカンスルホニルハロゲン化物、例えば無水メタンスルホン酸、無水エタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸等のハロゲンを有していてもよい低級アルカンスルホン酸無水物、例えばクロロリン酸ジエチル等のハロリン酸ジ(低級)アルキル、例えばクロロリン酸ジフェニル等のハロリ

ン酸ジアリール等がその例として挙げられる。

このアシル化反応は通常、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

アシル化剤を遊離酸の形またはその塩の形でこの反応に使用する場合には、例えばN,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物；N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-カルボニルビス(2-メ

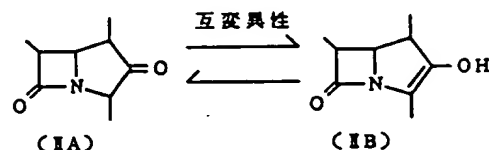
チルイミダゾール)；例えばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン等のケテンイミン化合物；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン；三塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；トリフェニルホスフィンと四塩化炭素またはジアゼンジカルボキシレートとの組合わせ；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

このアシル化反応は、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素

塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン等のトリ(低級)アルキルアミン、例えばピリジン、ピコリン、ルチジン、N,N-ジメチルアミノピリジンのようなN,N-ジ(低級)アルキルアミノピリジン等のピリジン化合物、キノリン、例えばN-メチルモルホリン等のN-低級アルキルモルホリン、例えばN,N-ジメチルベンジルアミン等のN,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

このアシル化反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

化合物(Ⅱ)については、下記式(ⅡA)の3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン環系が、下記式(ⅡB)の3-ヒドロキシ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-ニン環系と互変異性の関係にあることは周知のことであり、従ってこれらの両方の環系は実質的に同じであると理解される。



化合物(Ⅱ')またはその塩類は、化合物(Ⅲ)またはその塩類との次の反応に単離してまたは単離せずに使用することができる。

化合物(Ⅱ)またはその反応性誘導体またはその塩類と化合物(Ⅲ)またはその塩類との反応は、前記アシル化反応の説明で挙げたような有機塩基または無機塩基の存在下に行うことができる。

この反応はアシル化反応で挙げた溶媒のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

(2) 製造法 2

化合物(I-b)またはその塩類は、化合物(I-a)またはその塩類を $R\frac{1}{2}$ のカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I-b)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

化合物(I-a)の好適な塩類としては、化合物(I)について挙げたもののような酸との塩類が挙げられる。

この反応は通常、加水分解、還元等のような常法によって行われる。

(i) 加水分解

加水分解は塩基または酸の存在下に行うのが望ましい。好適な塩基としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化

物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えば水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、および例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等が挙げられる。

好適な酸としては例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸が挙げられる。トリフルオロ酢酸を使用する酸性加水分解は通常例えばフェノール、アニソール等の陽イオン捕捉剤の添加により加速される。

この反応は通常、水、ジクロロメタン、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

(i) 還元

この脱離反応に適用され得る還元法としては、例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等の金属または例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロム等のクロム化合物の塩と、例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸、硫酸等の有機酸または無機酸との組合わせを使用する還元；および例えばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、水酸化パラジウム-炭素等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触

媒、例えば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒等のような常用の金属触媒の存在下における慣用の触媒還元がその例として挙げられる。

接触還元を適用する場合には、反応を中性付近の条件で行うのが望ましい。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液等の緩衝溶液等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

カルボキシ保護基がアリル基である場合には、保護基はパラジウム化合物を使用する水素化分解により脱保護することができる。

この反応に使用される好適なパラジウム化合物としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、塩化パラジウム、テトラキス(トリフェ

ニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ジ[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)、テトラキス(亜リン酸トリフェニル)パラジウム(0)、テトラキス(亜リン酸トリエチル)パラジウム(0)等のようなパラジウム配位子錯体が挙げられる。

反応は例えばモルホリン、N-メチルアニリン等のアミン、例えばジメドン、酢酸ベンゾイル、2-メチル-3-オキソ吉草酸等の活性メチレン化合物、例えばシアニ化 α -テトラヒドロピラニルオキシベンジル等のシアノヒドリン化合物、例えばギ酸、酢酸、ギ酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、2-エチルヘキサノ酸ナトリウム等のアルカン酸またはその塩、N-ヒドロキシスクシンイミド等のような反応系内で発生するアリル基の捕集剤の存在下に行うのが望ましい。

この反応は例えばブチルアミン、トリエチルアミン等の低級アルキルアミン、ピリジン等のような塩基の存在下に行うことができる。

(3) 製造法 3

化合物(I-d)またはその塩類は、化合物(I-c)またはその塩類を R^5 のイミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I-c)および(I-d)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常加水分解、還元等のような常法によって行われる。

加水分解および還元の方法、ならびに例えば反応温度、溶媒等の反応条件は、製造法2の化合物(I-a)のカルボキシ保護基の脱離反応の説明と実質的に同じであり、従って前記説明を参照すればよい。

この製造法において、 R^1 および/または R^2 および/または R^4 のカルボキシ保護基および/またはヒドロキシ保護基および/またはアミノ保護基が反応中同時に脱離する場合もその範囲内に包含される。

パラジウム配位子錯体をこの反応に使用する場合には、例えばトリフェニルホスフィン、亜リン酸トリフェニル、亜リン酸トリエチル等の対応する配位子の存在下に反応を行うのが望ましい。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、酢酸エチル等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

脱離反応は脱離すべきカルボキシ保護基の種類によって選択することができる。

この製造法においては R^2 のヒドロキシ保護基、 R^4 のアミノ保護基および/またはカルボキシ保護基、および/または R^5 のイミノ保護基が反応中同時に脱離する場合もその範囲内に包含される。

(4) 製造法 4

化合物(I-f)またはその塩類は、化合物(I-e)またはその塩類を R^2 のヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I-e)および(I-f)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常加水分解、還元等のような常法によって行われる。

加水分解および還元の方法、ならびに例えば反応温度、溶媒等の反応条件は、製造法2の化合物(I-a)のカルボキシ保護基の脱離反応の説明と実質的に同じであり、従って前記説明を参照すればよい。

ヒドロキシ保護基がトリ(低級)アルキルシリル基である場合には、この保護基の脱離も例えばフッ化テトラブチルアンモニウム等のフッ化テトラ(低級)アルキルアンモニウムの存在下に行うことができる。

この製造法において、 R^1 および/または R^4 のカルボキシ保護基および/またはアミノ保護

基、および／または R^5 のイミノ保護基が反応中同時に脱離する場合もその範囲内に包含される。

(5) 製造法 5

化合物(I-h)またはその塩類は、化合物(I-g)またはその塩類を化合物(IV)と反応させることにより製造することができる。

化合物(I-g)および(I-h)の好適な塩類としては、化合物(I-a)の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法1ないし5に従って得られる目的化合物(I)は、例えば、抽出、沈殿、分別晶出、再結晶、クロマトグラフィー等の常法により単離、精製することができる。

新規原料化合物(III)の製造法AおよびBを以下

におけるその反応性誘導体は新規であり、後記製造例に記載した方法によって、または常法によって製造することができる。

化合物(VI)の好ましい例としては、例えばフェニルメタンテオール、ジフェニルメタンテオール、トリフェニルメタンテオール等のモノーまたはジーまたはトリフェニル(低級)アルカンテオールのようなアル(低級)アルカンテオール、例えばS-テオ酢酸等の(低級)アルカンテオS-酸、例えばS-テオ安息香酸等のアレーンテオS-酸等が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としてはトリフェニル(C_1-C_6)アルカンテオール、(C_1-C_6)アルカンテオS-酸および(C_6-C_{10})アレーンテオS-酸が挙げられ、最も好ましいものとしては、S-テオ酢酸が挙げられる。

化合物(VI)がアル(低級)アルカンテオールまたは(低級)アルカンテオS-酸である場合には、この発明の原料化合物(V)はヒドロキシ基におけるその反応性誘導体の形として使用するの

詳細に説明する

(A) 方法 A

化合物(III-a)またはその塩類は、化合物(V)またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩類を、化合物(VI)またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物(III-a)および(V)の好適な塩類としては、化合物(III)の塩類と同じものが挙げられる。

化合物(VI)の好適な塩類としては、化合物(I)について挙げた塩類のような塩基との塩が挙げられる。

化合物(V)のヒドロキシ基における好適な反応性誘導体としては、例えば塩化物、臭化物、沃化物等のハロゲン化物、例えばメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル等のような常用のものが挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としてはスルホン酸エステルが挙げられる。

この方法の原料化合物(V)またはヒドロキシ基

好ましく、そのような場合にはこの反応は通常、製造法1の説明で例示したような有機塩基または無機塩基の存在下に行われる。

化合物(VI)の好適な例が(低級)アルカンテオS-酸またはアレーンテオS-酸である場合には、例えばトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンと例えばアゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジ(低級)アルキルとの組合わせのような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

この反応は通常、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、4-メチル-2-ペンタジエン、テトラヒドロフラン等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

この方法において、化合物(VI)のヒドロキシ基によって置換された炭素原子の立体配置は、化合物(III-a)においては反転する。

(B) 方法 B

化合物(III)またはその塩類は、化合物(III-a)またはその塩類をメルカプト保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(III-a)の好適な塩類としては、化合物(III)の塩類と同じものが挙げられる。

この脱離反応は下記常法によって行うことができ、脱離すべきメルカプト保護基の種類に従って選択することができる。

保護基がアル(低級)アルキル基である場合には、保護基は一般的に、例を挙げると、例えば硝酸銀、炭酸銀等の銀化合物で処理するか、または例えば2-メルカプトエタノール等のメルカプト化合物と例えばトリフルオロ酢酸等の酸の存在下に反応させることにより脱離することができる。

上記銀化合物との反応は例えばピリジン等の有機塩基の存在下に行うのが望ましい。

生成する化合物(VII)の塩類は、必要であれば、例えば沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物と反応させることによりアルカリ金属塩に変化させることができる。

さらに保護基がアシル基である場合には、保護基は一般的に酸または塩基を使用する加水分解、塩基を使用するアルコールシス等のようなソルボリシスによって脱離することができる。

これらの反応に使用される好適な酸または塩基としては、製造法2の加水分解の説明で挙げたようなものと同じものが挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、アリアルアルコール等のアルコール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われ、さらに使用すべき塩基または酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することができる。

アルコールシスは通常、メタノール、エタノール、プロパノール、アリアルアルコール等のような

慣用のアルコール中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

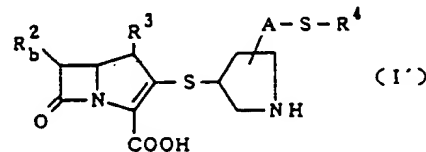
「作用」

この発明の目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類は新規であり、強い抗菌作用を発揮してグラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗菌剤として有用である。

さらに、目的化合物(I)の医薬として許容される第四級塩類はデヒドロペプタゲーゼに対して非常に安定で高い尿中排泄を示し、従って種々の疾患、とりわけ尿路感染症の治療に大きな有効性を有する。

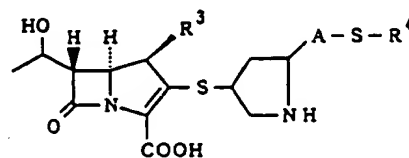
この発明において、さらに有効な抗菌作用を有する目的化合物(I)は下記式で示すことができる。

(以下余白)



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および A はそれぞれ前と同じ意味) または医薬として許容されるその塩類。

殊に、最も有効な抗菌作用を有する化合物(I)は下記式で示すことができる。



(式中、 R^3 、 R^4 および A はそれぞれ前と同じ意味) または医薬として許容されるその塩類。

「発明の効果」

今ここに、目的化合物(I)の有用性を示すために、この発明の目的化合物(I)の代表的化合物の

抗菌作用についての試験結果は下を示す。

管内抗菌作用

試験法

管内抗菌作用を下記寒天板倍々希釈法によって測定した。

試験菌株をトリプトケース・ソイ・ブロス中一夜培養してその一白金耳(生菌数 10^6 個/皿)を、各濃度段階の試験化合物を含むハート・インフュージョン寒天に画線し、 37°C 、20時間インキュベート後に最小阻止濃度(MIC)を $\mu\text{g}/\text{ml}$ で表わした。

試験化合物

実施例1-2)の生成物。

試験結果

試験菌株	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)
E. aerogenes 84	0.1

治療用として投与するために、この発明の目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類

量約1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg、2000mgを病原菌感染症治療に使用すればよい。

「実施例」

以下製造例および実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例1-1)

(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)プロリンメチルエステル(20g)のテトラヒドロフラン(40ml)およびエタノール(60ml)の混合物溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.76g)を 10°C で少量ずつ分割して加え、混合物を $10-25^{\circ}\text{C}$ で5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル(200ml)、濃塩酸(8.28ml)および水(200ml)の溶液中に氷冷攪拌下に注ぎ、混合物を4N水酸化ナトリウム水溶液でpH7.3に調整する。有機層を分取して水層を酢酸エチル(200ml)で洗浄する。有機層を合わせ、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

は、経口投与、非経口投与および外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液状賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して、前記化合物を有効成分として含有する医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であっても、または溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等の液状であってもよい。

必要に応じて、上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤および乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しよ糖、トウモロコシデンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸等のその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物(I)の投与量は患者の年齢、条件、疾患の種類、適用すべき化合物(I)の種類によって変化する。一般的には1mgと約4,000mgとの間の量もしくはそれ以上を1日当り患者に投与してもよい。この発明の目的化合物(I)は平均1回投与

圧下に留去して、(2S,4R)-2-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(17.16g)を得る。上記で得られる化合物のジクロロメタン(170ml)溶液にトリエチルアミン(8.30ml)、4-ジメチルアミノピロリジン(2.80g)および塩化p-トルエンスルホニル(9.61g)を氷冷攪拌下に加える。混合物を同温で1時間攪拌し、次いで一夜放置する。反応混合物を順次1N塩酸、水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(200g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルとの混液(1:2, v/v)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(p-トルエンスルホニルオキシ)メチルピロリジン(21.25g)を得る。

mp : 87-89°C

IR (≡): 1710, 1610-1600, 1530, 1340-1330, 1170 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.17-2.42 (2H.m), 2.44 (3H.s), 3.04 (3H.s), 3.45-4.58 (5H.m), 5.18 (2H.s), 5.25 (1H.br s), 7.34 (2H.d, J=8.1Hz), 7.49 (2H.d, J=8.3Hz), 7.74 (2H.d, J=8.1Hz), 8.22 (2H.d, J=8.6Hz)

製造例 1-2)

3-メルカプトピリジン・塩酸塩・塩化スズ(N)(9.17g)のメタノール(90ml)中懸濁液に、メタノール中28%ナトリウムメトキシド溶液(21.6ml)を氷冷攪拌下に加え、混合物を同条件で10分間攪拌する。(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン(7.74g)のメタノール(80ml)溶液に上記で得られる溶液を加え、混合物を60-70°Cで3時間攪拌する。反応混合物の溶媒を減圧下に留去する。残渣を酢酸エチ

ル。混合物を同温で30分間攪拌する。(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(4.76g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液を、上記で得られる混合物に同温で攪拌下に加え、混合物を80-90°Cで2時間攪拌する。反応混合物を水(80ml)中に注ぎ、酢酸エチル(80ml)で2回抽出する。抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(200g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液(9:1, v/v)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(4.10g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.92-2.08 (1H.m), 2.35 (3H.s), 2.47-2.60 (1H.m), 3.10-3.58

ル(150ml)に溶解し、溶液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して残渣を得る。残渣をシリカゲル(200g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液(9:1, v/v)で溶出して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(4.76g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.17-2.35 (1H.m), 2.45-2.69 (1H.m), 3.03 (3H.s), 3.29-3.46 (2H.m), 3.62 (1H.dd, J=4Hz, J=13Hz), 3.96-4.16 (1H.m), 4.20-4.38 (1H.m), 5.01-5.31 (3H.m), 7.1-7.36 (1H.m), 7.46 (2H.d, J=9Hz), 7.75-7.86 (1H.m), 8.20 (2H.d, J=9Hz), 8.38-8.69 (2H.m)

製造例 1-3)

水素化ナトリウム(油中60%懸濁液, 0.53g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、S-チオ酢酸(1.02ml)を氷冷攪拌下に滴下す

(3H.m), 3.85-3.97 (1H.m), 3.98-4.20 (2H.m), 5.05-5.25 (2H.m), 7.18-7.27 (1H.m), 7.47 (2H.d, J=9Hz), 7.80 (1H.m), 8.22 (2H.d, J=9Hz), 8.39-8.42 (1H.m), 8.61 (1H.br s)

製造例 1-4)

(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(4.08g)のメタノール(40ml)とテトラヒドロフラン(20ml)との混合物溶液に、メタノール中28%ナトリウムメトキシド溶液(1.93ml)を氷冷下に加え、混合物を同温で20分間攪拌する。反応混合物に酢酸(1.04ml)を同温で加え、混合物の溶媒を減圧下に留去する。残渣を酢酸エチル(100ml)と水(30ml)との混合物に溶解する。有機層を分取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(150g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混

液(9:1, v/v)で溶出す。所望の画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(2.47g)を得る。

IR (ニト) : 1720-1690, 1610, 1560, 1530-1520, 1410 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.75 (1H, d, J=6.6Hz), 1.82-1.98 (1H, m), 2.52-2.74 (1H, m), 3.08-3.57 (4H, m), 3.90-4.12 (2H, m), 5.03-5.30 (2H, m), 7.18-7.27 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, br d, J=7.8Hz), 8.22 (2H, d, J=8.5Hz), 8.39-8.42 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m)

製造例 2-1)

2-メルカプト-1-メチルイミダゾール(1.99g)のメタノール(20ml)溶液に、メタノール中28%ナトリウムメトキシド溶液(3.57ml)を水冷撹拌下に加え、混合物を同温で10分間撹拌する。(2S,4R)-4-メタンスルホニル

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14-2.65 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.25-3.86 (7H, m), 3.87-4.20 (1H, m), 4.27-4.52 (1H, m), 5.17-5.35 (3H, m), 6.92-7.07 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 8.22 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例 2-2)

水素化ナトリウム(油中60%懸濁液、0.48g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、S-チオ酢酸(0.93ml)を水冷撹拌下に加える。混合物を同温で30分間撹拌する。(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(4.36g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)溶液を上記で得られる混合物に撹拌下同温で加え、混合物を80-90°Cで2時間撹拌する。反応混合物を水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(100ml)で2回抽出する。抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫

ルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(6.0g)のメタノール(60ml)とテトラヒドロフラン(18ml)との混合物溶液に上記で得られる溶液を加え、混合物を60-70°Cで3時間撹拌する。反応混合物に酢酸(3ml)を加え、混合物の溶液を減圧下に留去して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(200ml)と水(100ml)との混合物に溶解する。有機層を分取する。溶液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶液を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(150g)を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(50:1, v/v)で溶出して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(4.38g)を得る。

IR (ニト) : 1710-1700, 1610, 1525, 1405, 1350, 1285 cm^{-1}

酸マグネシウムで乾燥して溶液を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(150g)を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(19:1, v/v)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.27g)を得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.92-2.07 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.26-2.70 (1H, m), 3.14-3.74 (6H, m), 3.76-3.98 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=1.2Hz), 7.02 (1H, d, J=1.2Hz), 7.50 (2H, br d, J=7.9Hz), 8.21 (2H, d, J=8.4Hz)

製造例 2-3)

製造例 1-4)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-メルカプト-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン

(2.51 g) を収率84.9%で得る。

IR (ニト) : 1710-1700, 1605, 1520, 1405,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.74-2.04 (2H.m), 2.49-

2.78 (1H.m), 3.11-3.69 (7H.m), 3.88-

4.32 (2H.m), 5.16-5.24 (2H.m), 6.94

(1H.d, J=1Hz), 7.05 (1H.d, J=1Hz), 7.50

(2H.d, J=8.5Hz), 8.10-8.25 (2H.m)

製造例 3-1)

(3 R)-3-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩 (11.0 g) のギ酸メチル (110 ml) 中懸濁液に、トリエチルアミン (21.4 ml) を加え、混合物を攪拌下4時間還流する。生成する沈殿を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去して残渣を得る。残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、不溶物を濾去する。濾液の溶媒を減圧下に留去する。残渣をテトラヒドロフラン (115 ml) およびトリエチルアミン (19.1 ml) に溶解する。溶液に塩化メタンスルホニル (9.73 ml) を氷冷攪拌下に滴下する。混合物を同条件で1時間攪拌する。反応混合物の溶

媒を減圧下に留去する。残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、溶液を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して残渣を得る。残渣をシリカゲル (200 g) を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液 (19:1, v/v) で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧下に留去して、(3 R)-3-メタンスルホニルオキシ-1-ホルミルピロリジン (17.52 g) を得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.12-2.43 (2H.m), 3.07,

3.08 (3H.s x 2), 3.58-3.94 (4H.m),

5.28-5.37 (1H.m), 8.26, 8.29 (2H.s x 2)

製造例 3-2)

製造例 1-3) と実質的に同様にして、(3 S)-3-アセチルチオ-1-ホルミルピロリジンを収率34.1%で得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.89-2.03 (1H.m), 2.20-

2.50 (4H.m), 3.34-4.04 (5H.m), 8.23

(1H.br s)

製造例 3-3)

製造例 1-2) と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン (11.0 g) を(3 S)-3-アセチルチオ-1-ホルミルピロリジン (5.16 g) およびメタノール中28%ナトリウムメトキシド (5.94 ml) と反応させて、(2 S, 4 R)-2-[{(3 S)-1-ホルミルピロリジン-3-イル}チオ]メチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (7.99 g) を得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.74-2.03 (2H.m), 2.08-

2.40 (2H.m), 2.42-2.64 (1H.m), 2.74-

2.98 (1H.m), 3.05 (3H.s), 3.22-4.38

(9H.m), 5.16-5.33 (3H.m), 7.46-7.66

(2H.m), 8.15-8.30 (3H.m)

製造例 3-4)

水素化ホウ素ナトリウム (1.08 g) のテトラヒ

ドロフラン (70 ml) 中懸濁液に、三フッ化ホウ素・エーテル付加化合物 (20.7 ml) を氷冷攪拌下に滴下し、混合物を同温で10分間攪拌する。この溶液に(2 S, 4 R)-2-[{(3 S)-1-ホルミルピロリジン-3-イル}チオ]メチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (6.93 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液を氷冷下に加え、混合物を常温で一夜攪拌する。反応混合物にメタノール (30 ml) を滴下し、混合物を濾過する。濾液の溶媒を減圧下に留去する。残渣をメタノール (100 ml) と濃塩酸 (5 ml) との混合物に溶解し、溶液を常温で一夜放置する。反応混合物の溶媒を減圧下に留去して残渣を酢酸エチル (200 ml) に溶解する。溶液を順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル (150 g) を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液 (9:1, v/v) で溶

出する。所望の化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧下に留去して、(2S,4R)-2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]チオ]メチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(6.14g)を得る。

IR (ニト) : 1710-1700, 1610, 1525, 1405,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.55-1.78 (1H.m), 2.64-2.96 (3H.m), 3.04 (3H.s), 3.12-3.39 (1H.m), 3.52-3.78 (1H.m), 3.96-4.13 (1H.m), 4.20-4.40 (1H.m), 5.17-5.37 (3H.m), 7.51 (2H.br d, J=8.4Hz), 8.23 (2H.d, J=8.6Hz)

製造例 3-5)

製造例 1-3)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンを収率70.6%で得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.53-1.76 (1H.m), 1.84-2.06 (1H.m), 2.07-2.89 (14H.m), 3.16-3.46 (2H.m), 3.86-4.20 (3H.m), 5.22 (2H.s), 7.52 (2H.d, J=8.3Hz), 8.24 (2H.d, J=8.7Hz)

製造例 3-6)

製造例 1-4)と実質的に同様にして、(2S,4S)-2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]チオ]メチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンを収率77.5%で得る。

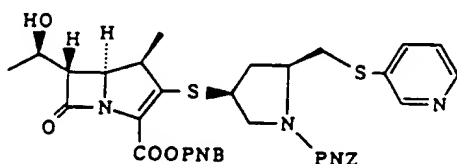
IR (ニト) : 1710-1690, 1610, 1525, 1405,

1350, 1200 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.69-2.00 (2H.m), 2.36-3.82 (15H.m), 3.95-4.15 (2H.m), 5.18-5.32 (2H.m), 7.44-7.62 (2H.m), 8.24 (2H.d, J=8.7Hz)

(以下余白)

実施例 1-1)



(PNB: 4-ニトロベンジル, PNZ: 4-ニトロベンジルオキシカルボニル)

(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(1.80g)のジクロロエタン(20ml)溶液にオクタン酸ロジウム(II)(18mg)を還流下に加える。30分間還流後、反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下に留去して残渣を得る。残渣をベンゼン(5ml)に溶解し、次いで溶媒を留去する。この操作をさらに1回繰返し、残渣を真空乾燥して、(4R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.

0]ヘプタン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを得る。上記で得られる化合物をアセトニトリル(20ml)に溶解して窒素雰囲気中0℃~2℃に冷却する。この溶液にクロロリン酸ジフェニル(1.00ml)およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.88ml)を順次加え、混合物を0℃で40分間攪拌する。この溶液に(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ピリジルチオ)メチルピロリジン(2.46g)のアセトニトリル(20ml)およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(1.12ml)の溶液を攪拌下0-2℃で滴下し、混合物を同温で3時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加え、溶液を水(50ml)で2回、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(150g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとメタノールとの混液(19:1, v/v)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、溶媒

を減圧下に留去して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ビリジリチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(2.28g)を得る。

IR (KBr): 1770, 1695, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.27 (3H, d, J=6.6Hz), 1.36 (3H, d, J=6.2Hz), 1.97-2.12 (1H, m), 2.54-2.74 (1H, m), 2.85-4.38 (10H, m), 5.02-5.55 (4H, m), 7.05-7.27 (1H, m), 7.47 (2H, br d, J=8.7Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 7.70-7.84 (1H, m), 8.22 (4H, d, J=8.8Hz), 8.34-8.50 (1H, m), 8.61 (1H, br s)

(以下余白)

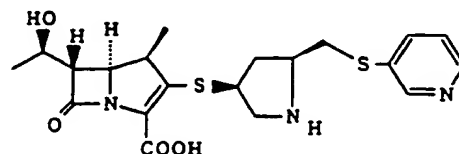
(商標、三菱化成工業社製)(30ml)を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水(90ml)および10%アセトン水溶液(120ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-(3-ビリジリチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.35g)を得る。

IR (KBr): 1760-1750, 1590-1575 cm^{-1}

NMR (70MHz, D_2O , δ): 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.38 (3H, d, J=7Hz), 1.52-2.06 (1H, m), 2.56-3.03 (1H, m), 3.10-4.42 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz), 8.03 (1H, br d, J=9Hz), 8.48 (1H, d, J=5Hz), 8.64 (1H, d, J=2Hz)

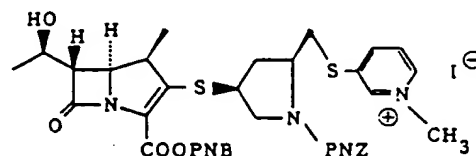
FAB Mass: 436 (M^+)

実施例1-2)



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ビリジリチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(1.0g)、20%水酸化パラジウム-炭素(0.3g)、0.1Mリン酸緩衝液(pH6.3, 50ml)およびテトラヒドロフラン(50ml)の溶液を水素雰囲気中大気圧下常温で5時間攪拌する。触媒を濾去後、濾液を減圧蒸留して有機溶媒を回収する。水層を酢酸エチル(50ml)で2回洗浄し、減圧蒸留して有機溶媒を回収する。残渣を非イオン吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」

実施例1-3)

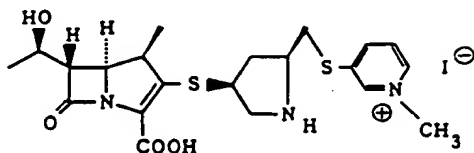


(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(3-ビリジリチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(1.20g)のアセトン(12ml)溶液に、沃化メチル(1.0ml)を攪拌下に加え、混合物を常温で一晩放置する。反応混合物の溶媒を減圧下に留去して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-(3-ビリジリチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシ

クロ[3.2.0]ヘプト-2- 2-カルボン
酸4-ニトロベンジル・沃化物を得る。

この化合物を次の工程の原料化合物として直ちに使用する。

実施例1-4)

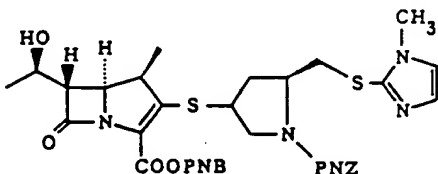


(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-[(1-メチル-3-ピリジニオチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビスクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル・沃化物(1.43g)、20%水酸化パラジウム-炭素(0.5g)、0.1Mリン酸緩衝液(pH6.0、50ml)およびテトラヒドロフラン(50ml)の溶液を水素雰囲気中大気圧下常温で5時間攪拌する。触媒を

(2H,m), 8.95 (1H,br s)

FAB Mass : 450 (H⁺)

実施例2-1)



実施例1-1)と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ)メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビスクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを収率39.3%で得る。

IR (ヌジ-キ) : 1765, 1700, 1769, 1605.

1520 cm⁻¹

濾去後、濾液を減圧濃縮して有機溶媒を回収する。水層を酢酸エチル(50ml)で2回洗浄し、減圧蒸留して有機溶媒を回収する。残渣を非イオン吸着樹脂「ダイヤイオンHP-20」(30ml)を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水(90ml)および10%アセトン水溶液(150ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-[(1-メチル-3-ピリジニオチオ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビスクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・沃化物(0.59g)を得る。

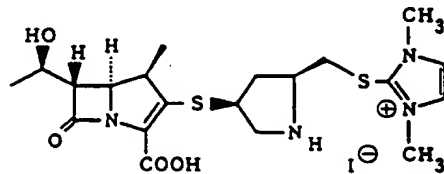
IR (ヌジ-キ) : 1760-1740, 1590-1580.

1290 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.34 (3H,d,J=8Hz), 1.42 (3H,d,J=8Hz), 1.81-2.20 (1H,m), 1.68-3.15 (1H,m), 3.34-4.43 (11H,m), 4.48 (3H,s), 7.90-8.18 (1H,m), 8.50-8.80

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H,d,J=7.2Hz), 1.36 (3H,d,J=6.2Hz), 1.85-2.11 (1H,m), 2.53-2.75 (1H,m), 3.10-3.76 (9H,m), 3.89-4.41 (4H,m), 5.10-5.54 (4H,m), 6.95 (1H,s), 7.01 (1H,d,J=1.2Hz), 7.50 (2H,d,J=8.4Hz), 7.65 (2H,d,J=8.8Hz), 8.10-8.25 (4H,m)

実施例2-2)



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-2-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ)メチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビスクロ[3.2.0]

ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(1.46g)のアセトン(15ml)溶液に沃化メチル(1.21ml)を攪拌下に加え、混合物を常温で一晩放置する。反応混合物に溶媒を減圧下に留去して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(2S,4S)-2-[(1,3-ジメチル-2-イミダゾリオ)チオ]メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル・沃化物の残渣を得る。上記で得られる残渣、20%水酸化パラジウム-炭素(0.5g)、0.1Mリン酸緩衝液(pH6.0, 50ml)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を水素雰囲気中大気圧下常温で5時間攪拌する。触媒を濾去後、濾液を減圧蒸留して有機溶媒を回収する。水層を酢酸エチル(50ml)で2回洗浄し、減圧蒸留して有機溶媒を回収する。残渣を非イオン吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(50ml)を使

用するクロマトフィーに付し、順次水(100ml)および10%アセトン水溶液(200ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(2S,4S)-2-[(1,3-ジメチル-2-イミダゾリオ)チオ]メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・沃化物(411mg)を得る。

IR (KBr): 1755, 1585, 1505 cm^{-1}

NMR (90MHz, D_2O , δ): 1.21 (3H, d, J=7Hz),

1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.50-1.96 (1H, m),

2.63-3.02 (1H, m), 3.08-3.90 (8H, m),

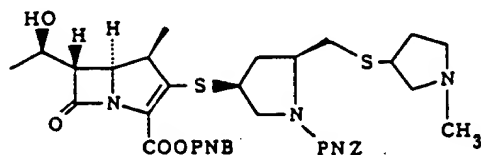
3.98 (6H, s), 4.05-4.32 (2H, m), 7.63

(2H, s)

FAB Mass: 453 (M^+)

(以下余白)

実施例3-1)



実施例1-1)と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(2S,4S)-2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]チオ]メチル-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを収率32.1%で得る。

IR (KBr): 1770, 1705, 1610, 1525, 1405,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.27 (3H, d, J=7.2Hz), 1.36

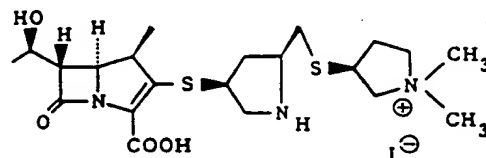
(3H, d, J=6.2Hz), 1.56-1.86 (1H, m), 1.88-

4.38 (21H, m), 5.12-5.58 (4H, m), 7.52

(2H, d, J=7.8Hz), 7.65 (2H, d, J=8.5Hz),

8.22 (4H, d, J=8.7Hz)

実施例3-2)



実施例2-2)と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(2S,4S)-2-[(3S)-1,1-ジメチル-3-ピロリジニオ]チオ]メチルピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・沃化物を収率62.7%で得る。

IR (KBr): 1755, 1600, 1280-1270 cm^{-1}

NMR (90MHz, D_2O , δ): 1.22 (3H, d, J=7Hz),

1.38 (3H.d.J=7Hz), 1.95 (1H.m).

2.08-2.47 (1H.m), 3.18 (3H.s), 3.27

(3H.s)

FAB Mass : 456 (H⁺)

出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

代 理 人 弁理士 青 木 高

